

Diese
gung e
inge
Dat
N
1
i:

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

09/622719

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 93/01153

Internationales Aktenzeichen

23. FEB 1999

(23. 02. 1999)

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) A 33 500 PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Otogene Aktiengesellschaft
Gmelinstraße 5a
72076 Tübingen
DE

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

LÖWENHEIM, Hubert
Philipp-von-Heck-Straße 1
72076 Tübingen
DE

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsbogen angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

Anwalt

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Telefonnr.:

0711/22 29 76 - 0

Patentanwälte

Telefaxnr.:

0711/22 29 76 - 76

Ruff, Beier, Schöndorf und Mütschelle

Fernschreibnr.:

Zusammenschluß Nr. 162

Willy-Brandt-Straße 28
70173 Stuttgart - DE

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

ROLEP

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

-
-
-

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITYANSUCH		Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldeatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine: nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) (23.02.1998) 23. Februar 1998	198 07 426.3	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweiibuchstaben-Code kann benutzt werden): ISA /	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationale Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 3	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 16	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 5	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht: Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 1	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilenummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : _____	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 26	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzelnen aufführen):

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: DE

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.


(Dr. Mütschel)

Vom Anmeldeamt auszufüllen		
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	23 FEB 1999 (23.02.1999)	2. Zeichnungen eingegangen: <input checked="" type="checkbox"/>
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	nicht eingegangen: <input type="checkbox"/>

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

PATENT COOPERATION TREATY
PCT

09 / 622 619

10

Translation

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A 33 500 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/01153	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 February 1999 (23.02.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23 February 1998 (23.02.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/00		
Applicant OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application 	

Date of submission of the demand 26 August 1999 (26.08.99)	Date of completion of this report 28 June 2000 (28.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-16, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____,

pages _____, filed with the letter of _____.

the claims, Nos. _____, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. 1-27, filed with the letter of 14 June 2000 (14.06.2000),

Nos. _____, filed with the letter of _____.

the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. The present application does not meet the requirements of PCT Rule 5.1(a)(v) since the best way for carrying out the invention claimed is not set forth. In States in which this is not a requirement of national law the failure to set forth the best way of carrying out the invention claimed is without consequence.
2. The international search of the claims was restricted to the embodiments, compounds which may solve the current problems, and, as far as possible, to the presumed mode of operation indicated in the claims. As already stated there, the active substance is defined in Claims 1 to 14 and 20 to 27 by its effect ("active substance which can inhibit or cancel the effect of cell cycle inhibitor"). The only description of its chemical structure is provided by the restriction to "peptides" and "nucleic acid molecules". The resultant multiplicity and lack of clarity as concerns the structural properties of the substances do not appear to allow any comparison with the prior art and therefore make examination of the present application difficult. Insofar as the principle of the invention can be assessed, it appears to be novel and inventive.
3. Claims 1, 2 and 4 to 26 concern subject matter which, in the opinion of this Examining Authority, is covered by PCT Rule 67.1(iv). Therefore no report has been established as concerns the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/01153**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

industrial applicability of the subject matter of
these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/01153**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	15 - 19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	15 - 19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	See III	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

4. Reference is made to the following documents:

D1: Science (1996), 272, 877-880

D2: Nature Medicine (1996), 2, 1204-1210.

5. Novelty (PCT Article 33(2)): The subject matter of Claims 15 to 19 appears to be novel.

Claims 15 to 19 concern a method of treating diseases or disorders of the inner ear which are connected with damage to or destruction of sensory cells of the inner ear, characterized in that cyclin-dependent kinase inhibitor ($p27^{kip1}$) is at least partially inhibited or cancelled by an active substance (antisense oligonucleotide). Since D1 and D2, which represent the prior art, describe the use of $p27^{kip1}$ antisense oligonucleotides only in the case of fibroblasts and tumour cells, the subject matter of these claims appears to be novel.

6. Inventive step (PCT Article 33(3)): The subject matter of Claims 15 to 19 appears to be inventive.

Claims 15 to 19 concern a method of treating diseases or disorders of the inner ear which are connected with damage to or destruction of the sensory cells of the inner ear, characterized in that cyclin-dependent inhibitor ($p27^{kip1}$) is at least partially inhibited or cancelled by an active substance (antisense oligonucleotide). D1, which is considered the closest prior art, discloses the use of $p27^{kip1}$ antisense oligonucleotides in fibroblasts for preventing transition from the proliferation state to the quiescence state. The subject matter of the claim differs therefrom in that the cell cycle of different cell types is influenced.

The object of the present invention can thus be considered that of indicating the regeneration of support cells.

Since the applicants have submitted appropriate evidence that $p27^{kip1}$ antisense oligonucleotides induce the division of support cells, Claims 15 to 19 appear to be inventive.

7. Industrial applicability (PCT Article 33(4)):

The PCT Contracting States have no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 15 to 19 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO does not, for example, recognize the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/01153

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

8. Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description did not cite D1 and D2, and it did not briefly outline the relevant prior art contained therein.

TENT COOPERATION TRE

09/622719

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 21 May 1999 (21.05.99)	To: <i>DR. RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MÜTSCHELE</i> 31. Mai 1999
------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

Applicant's or agent's file reference A 33 500 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP99/01153	International filing date (day/month/year) 23 February 1999 (23.02.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 February 1998 (23.02.98)
Applicant OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
23 Febr 1998 (23.02.98)	198 07 426.3	DE	21 May 1999 (21.05.99)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Céline Faust <i>Céline</i> Telephone No. (41-22) 338.83.38
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

TENT COOPERATION TREATY

NO / 622719

PCT

2.11.99 m

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHELE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 October 1999 (27.10.99)		
Applicant's or agent's file reference A 33 500 PCT	IMPORTANT INFORMATION	
International application No. PCT/EP99/01153	International filing date (day/month/year) 23 February 1999 (23.02.99)	Priority date (day/month/year) 23 February 1998 (23.02.98)
Applicant OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP :GH,GM,KE,LS,MW,SD,SZ,UG,ZW
 EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
 National :AU,BG,BR,CA,CN,CZ,DE,IL,JP,KP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SE,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
 OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
 National :AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BY,CH,CU,DK,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,
 IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MW,MX,PT,SD,SG,SI,SL,TJ,TM,
 TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Jean-Marie McAdams Telephone No. (41-22) 338.83.38
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: **DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFRAGTE BEHÖRDE**

**09 / 622719
PCT**

An

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF & MÜTSCHELE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

*EINGANG
19.08.1999
INTERNATIONALE PRÜFUNG BEAUFRAGTE BEHÖRDE*

**MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES
ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG
BEAUFRAGTEN BEHÖRDE**

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie
Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

18. 10. 99

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

A 33 500 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT / EP 99/ 01153

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)
23/02/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
23/02/1998

Anmelder

OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird **mitgeteilt**, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

26/08/1999

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
 dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
 dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. **ACHTUNG:** Das Eingangsdatum liegt **NACH** dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II zu entnehmen.

- (*falls zutreffend*) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde

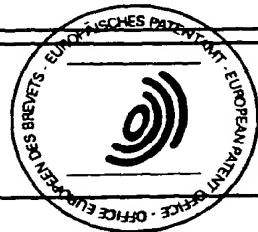


Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

WERNER N

Tel. (+ 49-89) 2399-2635



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESE

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

09 / 622719

An:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF & MÜTSCHELE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 28.06.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
A 33 500 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01153	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/02/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/02/1998
------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

Anmelder
OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
- Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung
beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

09 / 622719

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A 33 500 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01153	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/02/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 23/02/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26/08/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.06.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Winger, R Tel. Nr. +49 89 2399 8129



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01153

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-16 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-27 mit Telefax vom 14/06/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.
 Ansprüche Nr. .

Begründung:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/01153

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-27 (teilweise); 1,2,4-26 (gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-14, 20-27 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-27 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche 15-19
	Nein:	Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja:	Ansprüche 15-19
	Nein:	Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja:	Ansprüche see III
	Nein:	Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III: Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Der vorliegende Antrag entspricht nicht den Anforderungen der Regel 5.1 a) (v) PCT, da der beste Weg zur Ausführung der beanspruchten Erfindung nicht angegeben ist. Die Nichtangabe des besten Weges zur Ausführung der beanspruchten Erfindung hat in Staaten, in denen das nationale Recht die Beschreibung des besten Weges nicht fordert, keine Folgen.
2. Die Internationalen Recherche der Ansprüche wurde auf die Ausführungsbeispiele, Verbindungen, die möglicherweise die vorliegenden Aufgaben lösen, und soweit möglich auf die vermeintliche Wirkungsweise, die in den Patentansprüchen angegeben ist, beschränkt. Wie dort bereits ausgeführt wurde, ist der Wirkstoff in den Ansprüchen 1-14 und 20-27 über seine Wirkung ("Wirkstoff, der Zellzyklus-Inhibitor in seiner Wirkung hemmen oder ausschalten kann") definiert. Die einzige Beschreibung seiner chemischen Struktur ist durch die Einschränkung auf "Peptide" bzw. "Nukleinsäuremoleküle" gegeben. Die sich daraus ergebende Vielfalt und Unklarheit bezüglich der strukturellen Eigenschaften der Stoffe scheint keinen Vergleich mit dem Stand der Technik zu erlauben und erschwert daher eine Prüfung des vorliegenden Antrages. Insoweit das Prinzip der Erfindung beurteilt werden kann, scheint diese neu und erforderlich zu sein.
3. Die Ansprüche 1, 2 und 4-26 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V: Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

4. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Science (1996), 272, 877-880

D2: Nature Medicine (1996), 2, 1204-1210

5. Neuheit (Artikel 33(2) PCT): Der Gegenstand der Ansprüche 15-19 scheint neu zu sein

Ansprüche 15-19 beziehen sich auf ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen, dadurch gekennzeichnet, daß Zyklinkinase-Inhibitoren ($p27^{kip1}$) durch einen Wirkstoff (Antisense-Oligonukleotid) mindestens teilweise gehemmt oder ausgeschaltet wird. Da die Dokumente D1 und D2, die den Stand der Technik darstellen, den Einsatz von $p27^{kip1}$ -Antisense-Oligonukleotiden nur bei Fibroblasten bzw. Tumorzellen beschreiben, scheint der Gegenstand der besagten Ansprüche neu zu sein.

6. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT): Der Gegenstand der Ansprüche 15-19 scheint erforderlich zu sein

Ansprüche 15-19 beziehen sich auf ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen, dadurch gekennzeichnet, daß Zyklinkinase-Inhibitoren ($p27^{kip1}$) durch einen Wirkstoff (Antisense-Oligonukleotid) mindestens teilweise gehemmt oder ausgeschaltet wird. Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart die Verwendung von $p27^{kip1}$ -Antisense-Oligonukleotiden bei Fibroblasten zur Verhinderung des Übergang vom Zustand der Proliferation in den Zustand der Quieszenz. Der Gegenstand des Anspruchs unterscheidet sich davon dadurch, daß der Zellzyklus unterschiedlicher Zelltypen beeinflußt wird.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, daß die Regeneration von Stützzellen gezeigt wird.

Da der Anmelder den entsprechenden Nachweis eingereicht hat, daß $p27^{kip1}$ -Antisense-Oligonukleotide die Zellteilung von Stützzellen induzieren, scheinen die Ansprüche 15-19 erforderlich zu sein.

7. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT):

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 15-19 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine

einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VII: Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

8. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 und D2 offenbare einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

PATENTANWÄLTE
RUFF, BEIER UND PARTNER
STUTTGART

European Patent and Trade Mark Attorneys

Dipl.-Chem. Dr. Michael Ruff
Dipl.-Ing. Joachim Beier
Dipl.-Phys. Jürgen Schöndorf
Dipl.-Chem. Dr. Thomas Mütschel
Partnerschaftsregister Stuttgart PR 43
Lic. en sc. (phys.) Johannes Clauß
Dipl.-Phys. Dr. Thomas Muschik

Postfach (POB) 10 40 36, D-70035 Stuttgart
Willy-Brandt-Str. 28, D-70173 Stuttgart
Telefon +49 (0) 711-22 29 76-0
Telefax +49 (0) 711-22 29 76-76
e-mail: info@RBuPDE

Ruff, Beier und Partner · Postfach 10 40 36 · D-70035 Stuttgart

Anmelder: Oogene Aktiengesellschaft
Vor dem Kreuzberg 17

72070 Tübingen

A 33 500 PCT

14. Juni 2000 TM/AP

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen, dadurch gekennzeichnet, daß zur Regeneration der Sinneszellen des Innenohrs mindestens ein im Innenohr vorhandener sogenannter Zellzyklus-Inhibitor in seiner inhibierenden Wirkung durch einen Wirkstoff mindestens teilweise gehemmt oder ausgeschaltet wird.
2. Verwendung eines Wirkstoffs, der in der Lage ist, einen im Innenohr vorhandenen sogenannten Zellzyklus-Inhibitor in seiner Wirkung zu hemmen oder auszuschalten, zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen.
3. Verwendung eines Wirkstoffs, der in der Lage ist, einen im Innenohr vorhandenen sogenannten Zellzyklus-Inhibitor in seiner Wirkung zu hemmen oder auszuschalten, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen.

Dresdner Bank (BLZ 600 800 00) Kto. 9 011 341 Postbank Stuttgart (BLZ 600 100 70) Kto. 429 90-708
Landesbank Baden-Württemberg (BLZ 600 501 01) Kto. 2 530 413 VAT-Nr. DE 147528073

4. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Regeneration der Sinneszellen des Innenohrs durch Stimulation von Proliferation von Stützzellen des Innenohrs erfolgt.
5. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Sinneszellen des Innenohrs um sogenannte Haarsinneszellen handelt.
6. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Zellzyklus-Inhibitor um einen Zyklinkinase-Inhibitor handelt.
7. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Zyklinkinase-Inhibitor um den Zyklinkinase-Inhibitor p27^{Kip1} handelt.
8. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Erkrankung oder Störung des Innenohrs um eine Innenohrschwerhörigkeit handelt.
9. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff um mindestens ein Peptid oder mindestens ein Protein handelt.
10. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff um mindestens ein Nukleinsäuremolekül, insbesondere rekombiniertes Nukleinsäuremolekül handelt.

AMENDED SHEET

11. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Nukleinsäuremolekül für ein Peptid oder ein Protein nach Anspruch 9 kodiert.
12. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Nukleinsäuremolekül ein DNA-Molekül ist.
13. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Nukleinsäuremolekül ein cDNA-Molekül ist.
14. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Nukleinsäuremolekül ein RNA-Molekül ist.
15. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen, dadurch gekennzeichnet, daß zur Regeneration der Sinneszellen des Innenohrs mindestens ein im Innenohr vorhandener Zyklinkinase-Inhibitor, in seiner inhibierenden Wirkung durch einen Wirkstoff mindestens teilweise gehemmt oder ausgeschaltet wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Zyklinkinase-Inhibitor um den Zyklinkinase-Inhibitor p27Kip1 handelt.
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff um mindestens ein Nukleinsäuremolekül, insbesondere rekombiniertes Nukleinsäuremolekül, handelt.

AMENDED SHEET

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Nukleinsäuremolekül ein RNA-Molekül ist.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Nukleinsäuremolekül eine Antisense-Sequenz ist.
20. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Form eines sogenannten Vektors vorliegt, wobei vorzugsweise der Vektor ein Nukleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 10 bis 14 trägt.
21. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Vektor um einen viralen Vektor handelt.
22. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Virus um ein Retrovirus, ein Adenovirus oder ein adeno-assoziiertes Virus handelt.
23. Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Vektor um einen nicht-viralen Vektor handelt.
24. Verfahren oder Verwendung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein in ein Liposom oder einen Lipoplex verpacktes Nukleinsäuremolekül handelt.
25. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer therapeutisch wirksamen Menge eingesetzt wird.

26. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur lokalen Applikation vorgesehen ist.
27. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Medikament, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff, der in der Lage ist, einen im Innenohr vorhandenen sogenannten Zellzyklus-Inhibitor, insbesondere eines Zyklinkinase-Inhibitors, in seiner Wirkung zu hemmen oder auszuschalten in einer wirksamen Menge und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

- - - - -

AMENDED SHEET

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/00		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/42088 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. August 1999 (26.08.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01153</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Februar 1999 (23.02.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 07 426.3 23. Februar 1998 (23.02.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): OTO-GENE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Vor dem Kreuzberg 17, D-72070 Tübingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): LÖWENHEIM, Hubert [DE/DE]; Philipp-von-Heck-Strasse 1, D-72076 Tübingen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MÜTSCHELE; Willy-Brandt-Strasse 28, D-70173 Stuttgart (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 2. März 2000 (02.03.00)</p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR THE TREATMENT OF DISEASES OR DISORDERS OF THE INNER EAR</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN ODER STÖRUNGEN DES INNENOHRS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for treating diseases or disorders of the inner ear which are related to damage to or the destruction of sensory cells of the inner ear. According to said method at least one active ingredient is used for the regeneration of the sensory cells which at least partly inhibits or eliminates the inhibiting action of a cell cycle inhibitor present in the inner ear, and regeneration of the sensory cells of the inner ear is preferably achieved by stimulating the proliferation of supporting cells. The sensory cells of the inner ear are the hair sensory cells. Potential cell cycle inhibitors are cyclin-dependent kinase inhibitors and particularly the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1}.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Bei einem Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen oder Störungen des Innenohrs, die mit einer Schädigung oder Zerstörung von Sinneszellen des Innenohrs im Zusammenhang stehen, wird zur Regeneration der Sinneszellen mindestens ein Wirkstoff eingesetzt, der mindestens einen im Innenohr vorhandenen sogenannten Zellzyklus-Inhibitor in seiner inhibierenden Wirkung mindestens teilweise hemmt oder ausschaltet. Die Regeneration der Sinneszellen des Innenohrs erfolgt bei diesem Verfahren vorzugsweise durch Stimulation der Proliferation von Stützzellen. Bei den Sinneszellen des Innenohrs handelt es sich um die sogenannten Haarsinneszellen. Als Zellzyklus-Inhibitoren kommen Zyklinkinase-Inhibitoren wie insbesondere der Zyklinkinase-Inhibitor P27^{Kip1} in Frage.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korca	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>WO 98 13048 A (NAVARATNAN DHASAKUMAR S ;UNIV PENNSYLVANIA (US); OBERHOLTZER J CAR) 2 April 1998 (1998-04-02)</p> <p>abstract page 2, line 10 -page 4, line 23 page 6, line 24-30 page 7, line 16 -page 8, line 22; claims 1-20; examples 1-4</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-6,8, 10, 20-23, 28,29</p>

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

6 December 1999

20/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: ai Application No
PCT/EP 99/01153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	CHEN, P. ET AL: "p27/Kip1, a cyclin -dependent kinase inhibitor, is required for the normal development of the mouse auditory sense organ." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, (1998) VOL. 24, NO. 1-2, PP. 809. MEETING INFO.: 28TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, PART 1 LOS ANGELES, CALIFORNIA, USA NOVEMBER 7-12, 1998 SOCIETY FOR NEUROSCIENCE., XP002123936 abstract ---	1-29
X	WO 98 00014 A (LALWANI ANIL ;UNIV CALIFORNIA (US); SCHINDLER ROBERT A (US)) 8 January 1998 (1998-01-08) the whole document ---	1-29
X	WO 97 22255 A (DANA FARBER CANCER INST INC ;SHIN JAEKYOON (US); JOUNG INSIL (US);) 26 June 1997 (1997-06-26) page 20, line 3-28 page 53, line 4-22 ---	22-25
X	SCHWEITZER V G: "Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents." LARYNGOSCOPE, (1993 APR) 103 (4 PT 2) 1-52. REF: 151 , XP002123937 abstract ---	1-6, 8, 10, 20-23, 28, 29
X	UMEMOTO M ET AL: "HAIR CELL REGENERATION IN THE CHICK INNER EAR FOLLOWING ACOUSTIC TRAUMA: ULTRASTRUCTURAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES" CELL AND TISSUE RESEARCH, DE, BERLIN, vol. 3, page 435-443 XP002060017 page 441, column 1, paragraph 7 -page 442, column 2, paragraph 2 ---	1-6, 8-10, 20-25
X	WO 97 17983 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC ;UNIV VIRGINIA (US); E K SHRIVER CENTER) 22 May 1997 (1997-05-22) abstract page 6, line 1 -page 7, line 8 page 10, line 12 -page 12, line 9 page 16, line 27 -page 17, line 9 page 18, line 1 -page 31, line 20; claims 1-28; examples 1-6 ---	1-29
A	BUJIA J. ET AL: "Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in middle ear cholesteatoma." EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY, (1996) 253/1-2 (21-24). , XP002123938 ---	1-29

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/EP 99/01153

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YAMAGUCHI T ET AL: "The effect of chalone on the cell cycle in the epidermis during wound healing." EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, (1974 DEC) 89 (2) 247-54. , XP002123939 the whole document ----	1-29
X,P	WO 99 06064 A (AMGEN INC) 11 February 1999 (1999-02-11) abstract page 9, line 20 -page 11, line 10 page 12, line 1 -page 53, line 9; claims 1-40; examples 1-4 -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/01153

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1, 4-21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 1, 4-21 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. Claims Nos.: –

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: –

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Patent claims 1-29 relate to a product/utilization which are defined (inter alia) by the following parameters:

P1: active substance inhibiting or suppressing the effectiveness of at least one cell cycle inhibitor

P2: active substance inhibiting or suppressing the effectiveness of at least the cell cycle inhibitor cyclin-dependent kinase inhibitor

P3: active substance inhibiting or suppressing the effectiveness of at least the cell-cycle inhibitor cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1.

In the present context, the use of said parameter appears to be lacking in clarity as defined by PCT Art. 6. It is impossible to compare the parameter chosen by the applicant with relevant disclosures in prior art. The lack of clarity is such that no meaningful search is deemed possible. It is indicated in page 9 of the description that the active substance may be selected or developed for instance by choosing a binding site between p27Kip1 and cyclin A or p27Kip1 and CDK2 in which no binding/interaction with high or very high affinity is present in order to select or develop said active substance, preferably in the form of an additional peptide/protein in such a way that binding/interaction is achieved with one of both interaction partners on the corresponding binding site with at least the same high or preferably higher affinity so as to obtain the physiological effect (treatment of diseases and disorders of the inner ear). A more detailed technical solution or structural transcription of the active substance(s) for which patent protection is sought in claims 1-29 is not provided. Moreover, the International Searching Authority is of the opinion that it is not the task of the public to select or develop the active substances covered by the protection sought for by the present application. For this reason, the search was limited to the examples/compounds and to the compounds which possibly solve the present task and wherever possible to the alleged mode of action indicated in the patent claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP99/01153

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/EP 99/01153

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9813048	A 02-04-1998	AU 4600297	A	17-04-1998
WO 9800014	A 08-01-1998	AU 3591597	A	21-01-1998
WO 9722255	A 26-06-1997	US 5962224 AU 1291197	A A	05-10-1999 14-07-1997
WO 9717983	A 22-05-1997	AU 7725896 EP 0866716	A A	05-06-1997 30-09-1998
WO 9906064	A 11-02-1999	AU 8658298	A	22-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01153

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, P	<p>WO 98 13048 A (NAVARATNAN DHASAKUMAR S ;UNIV PENNSYLVANIA (US); OBERHOLTZER J CAR) 2. April 1998 (1998-04-02)</p> <p>Zusammenfassung Seite 2, Zeile 10 -Seite 4, Zeile 23 Seite 6, Zeile 24-30 Seite 7, Zeile 16 -Seite 8, Zeile 22; Ansprüche 1-20; Beispiele 1-4 ---</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	<p>1-6, 8, 10, 20-23, 28, 29</p>

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

³ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

6. Dezember 1999

20/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01153

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	CHEN, P. ET AL: "p27/Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor, is required for the normal development of the mouse auditory sense organ." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, (1998) VOL. 24, NO. 1-2, PP. 809. MEETING INFO.: 28TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, PART 1 LOS ANGELES, CALIFORNIA, USA NOVEMBER 7-12, 1998 SOCIETY FOR NEUROSCIENCE., , XP002123936 Zusammenfassung ---	1-29
X	WO 98 00014 A (LALWANI ANIL ;UNIV CALIFORNIA (US); SCHINDLER ROBERT A (US)) 8. Januar 1998 (1998-01-08) das ganze Dokument ---	1-29
X	WO 97 22255 A (DANA FARBER CANCER INST INC ;SHIN JAEKYOON (US); JOUNG INSIL (US);) 26. Juni 1997 (1997-06-26) Seite 20, Zeile 3-28 Seite 53, Zeile 4-22 ---	22-25
X	SCHWEITZER V G: "Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents." LARYNGOSCOPE, (1993 APR) 103 (4 PT 2) 1-52. REF: 151 , XP002123937 Zusammenfassung ---	1-6,8, 10, 20-23, 28,29
X	UMEMOTO M ET AL: "HAIR CELL REGENERATION IN THE CHICK INNER EAR FOLLOWING ACOUSTIC TRAUMA: ULTRASTRUCTURAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES" CELL AND TISSUE RESEARCH,DE,BERLIN, Bd. 3, Seite 435-443 XP002060017 Seite 441, Spalte 1, Absatz 7 -Seite 442, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-6, 8-10, 20-25
X	WO 97 17983 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC ;UNIV VIRGINIA (US); E K SHRIVER CENTER) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 1 -Seite 7, Zeile 8 Seite 10, Zeile 12 -Seite 12, Zeile 9 Seite 16, Zeile 27 -Seite 17, Zeile 9 Seite 18, Zeile 1 -Seite 31, Zeile 20; Ansprüche 1-28; Beispiele 1-6 ---	1-29
A	BUJIA J. ET AL: "Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in middle ear cholesteatoma." EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY, (1996) 253/1-2 (21-24). , XP002123938 ----	1-29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01153

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YAMAGUCHI T ET AL: "The effect of chalone on the cell cycle in the epidermis during wound healing." EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, (1974 DEC) 89 (2) 247-54., XP002123939 das ganze Dokument ----	1-29
X, P	WO 99 06064 A (AMGEN INC) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Zusammenfassung Seite 9, Zeile 20 -Seite 11, Zeile 10 Seite 12, Zeile 1 -Seite 53, Zeile 9; Ansprüche 1-40; Beispiele 1-4 -----	1-29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01153

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 1, 4-21
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1, 4-21
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-29 sind auf ein Produkt/Verwendung, das (u.a.)

mittels folgender Parameter definiert wird, zu beziehen:

P1: Wirkstoff der mindestens einen Zellzyklus-Inhibitor in seiner Wirkung hemmt oder ausschaltet.

P2: Wirkstoff der mindesten den Zellzyklus-Inhibitor

Zyklinkinase-Inhibitor in seiner Wirkung hemmt oder ausschaltet.

P3: Wirkstoff der mindesten den Zellzyklus-Inhibitor

Zyklinkinase-Inhibitor p27Kip1 in seiner Wirkung hemmt oder ausschaltet.

Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht.

Auf Seite 9 der Beschreibung wird angegeben das der Wirkstoff zum Beispiel wie folgt ausgewählt oder entwickelt werden kann nämlich indem man z.B. eine der Bindungstellen zwischen p27kip1 und Zyklin A bzw. p27Kip1 und CDK2, an der keine Bindung/Interaction mit hoher oder sehr hoher Affinität vorliegt, herausgreift um besagte Wirkstoffe, vorzugsweise in Form eines weiteren Peptids/Proteins derart auszuwählen oder zu entwickeln so dass mit einem der beiden Wechselwirkungspartner an der betreffenden Bindungsstelle eine Bindung/Interaktion mindestens gleich hoher oder vorzugsweise höherer Affinität eingegangen wird um die physiologische Wirkung (Behandlung von Erkrankungen und Störungen des Innenohrs) zu erreichen. Eine nähere technische Lösung, oder strukturelle Umschreibung des oder der Wirkstoffe(s) für die in Ansprüchen 1-29 Patenschutz angefragt wird, ist nicht gegeben. Weiterhin ist die Internationale Recherchenbehörde der Meinung, daß es nicht die Aufgabe der Öffentlichkeit ist, die Wirkstoffe auszuwählen oder zu entwickeln die unter das Schutzbegehren der vorliegenden Anmeldung fallen.

Daher wurde die Recherche beschränkt auf die Ausführungsbeispiele/Verbindungen, und Verbindungen die möglicherweise die vorliegende Aufgabe lösen, und soweit möglich ausgebreitet auf die vermeintliche Wirkungsweise die in den Patentansprüchen angegeben ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen... die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 99/01153

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9813048 A	02-04-1998	AU	4600297 A	17-04-1998
WO 9800014 A	08-01-1998	AU	3591597 A	21-01-1998
WO 9722255 A	26-06-1997	US AU	5962224 A 1291197 A	05-10-1999 14-07-1997
WO 9717983 A	22-05-1997	AU EP	7725896 A 0866716 A	05-06-1997 30-09-1998
WO 9906064 A	11-02-1999	AU	8658298 A	22-02-1999



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 7/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/27903 (43) Date de publication internationale: 10 juin 1999 (10.06.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02591</p> <p>(22) Date de dépôt international: 2 décembre 1998 (02.12.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/15177 2 décembre 1997 (02.12.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): PARFUMS CHRISTIAN DIOR [FR/FR]; 33, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): WILLEMIN, Clémence [FR/FR]; 26, rue de Lisbonne, F-75008 Paris (FR). BURTIN, Frédéric [FR/FR]; 9, rue Henry Lavedan, F-45000 Orléans (FR).</p> <p>(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: USE OF A DIPHENYLDIMETHICONE DISSOLVED IN A NON-VOLATILE SILICONE SUCH AS PHENYLTRIMETHICONE FOR MAKING A COSMETIC OR PHARMACEUTICAL, IN PARTICULAR DERMATOLOGICAL, COMPOSITION COMPRISING A FATTY PHASE</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DE GOMME DE DIPHENYLDIMETHICONE DISSOUTE DANS UNE SILICONE NON VOLATILE DE TYPE PHENYLTRIMETHICONE POUR LA FABRICATION D'UNE COMPOSITION COSMÉTIQUE OU PHARMACEUTIQUE, NOTAMMENT DERMATOLOGIQUE COMPRENANT UNE PHASE GRASSE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a silicone gum, more particularly the use of a silicone gum such as diphenyldimethicone dissolved in a silicone oil such as phenyltrimethicone for making a cosmetic or pharmaceutical, in particular dermatological, composition containing a fatty phase. The invention enables the preparation of cosmetic or pharmaceutical compositions for skin care, in particular for the face or the body or for hair care.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne une gomme de silicone. Plus particulièrement l'invention concerne une utilisation d'une gomme de silicone de type diphenyldiméthicone solubilisée dans une huile de silicone de type phényltriméthicone pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, comprenant une phase grasse. L'invention permet de préparer des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques dans le domaine du soin de la peau, en particulier du visage ou du corps ou pour le soin des cheveux.</p>			